

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 02-211854
(43)Date of publication of application : 23.08.1990

(51)Int.Cl. A23L 2/38
A23L 1/30
A23L 1/304
A23L 2/00
A61K 31/70
A61K 33/00

(21)Application number : 01-192818 (71)Applicant : UNIV FLORIDA
(22)Date of filing : 27.07.1989 (72)Inventor : FREGLY MELVIN J
PRIVETTE R MALCOLM
CADE ROBERT

(30)Priority
Priority number : 88 226027 Priority date : 29.07.1988 Priority country : US
89 378582 17.07.1989
US

(54) COMPOSITION FOR ATTAINING IMPROVED PHYSIOLOGICAL RESPONSE TO EXERCISE AND METHOD THEREFOR

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a compsn. consisting of water, an electrolyte and an additional compd. such as glycerol and useful to improve a harmful effect caused by emaciation, exposure to heat or cold or loss of blood.
CONSTITUTION: This compsn. is a drink or other fluid compsn. contg. water, an electrolyte and one or more kinds of additional compds. which are poisonless to a man and animals, are readily absorbable through the stomach and intestines, have ability to prevent the reduction of the volume of blood and act as energy sources. When an animal or man is dosed with this compsn., emaciation or a harmful effect from the environment is improved. The additional compds. are preferably glycerol or pyruvates.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]
[Date of sending the examiner's decision of rejection]
[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]
[Date of final disposal for application]
[Patent number]
[Date of registration]
[Number of appeal against examiner's decision of rejection]
[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]
[Date of extinction of right]

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平2-211854

⑬ Int. Cl.⁵A 23 L 2/38
1/30
1/304

識別記号

B
Z

庁内整理番号

6926-4B
8114-4B
8114-4B※

⑭ 公開 平成2年(1990)8月23日

審査請求 未請求 請求項の数 39 (全15頁)

⑮ 発明の名称 運動に対する改良された生理学的応答を達成する為の組成物及び方法

⑯ 特 願 平1-192818

⑰ 出 願 平1(1989)7月27日

優先権主張 ⑱ 1988年7月29日 ⑲ 米国(US) ⑳ 226,027

㉑ 発 明 者 メルビン ジェー. フ アメリカ合衆国 32605 フロリダ州 ゲインズビル 20
レグリー 番 ブレイス エヌ. ダブリュ. 6581

㉒ 発 明 者 アール. マルコルム アメリカ合衆国 32601 フロリダ州 ゲインズビル 27
プリベツティー 番 アベニュー エス. イー. 3201

㉓ 出 願 人 ユニバーシティー オ アメリカ合衆国 フロリダ州 ゲインズビル テイガート
ブ フロリダ ホール 207

㉔ 代 理 人 弁理士 佐々井 弥太郎 外1名
最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称

運動に対する改良された生理学的応答を達成する為の組成物及び方法

2. 特許請求の範囲

1. (a) 水、

(b) 電解質、及び

(c) (i) 人及び動物に無毒であり、

(ii) 胃腸管を通じて容易に吸収される能力を有すること

(iii) 血液容量の減少を防止する能力を有すること、及び

(iv) エネルギー源であること

によって特徴付けられる少なくとも一つの追加的な化合物を含んでおり、上記追加的な化合物が約0.5%～約10%であることを特徴とする飲料又は他の流体組成物。

2. 上記追加の化合物がグリセロール及びビルベートからなる群から選ばれる特許請求の範囲第1項に記載の組成物。

3. 上記追加化合物がグリセロールである特許請求の範囲第2項に記載の組成物。

4. 上記追加化合物がビルベートである特許請求の範囲第2項に記載の組成物。

5. 上記追加化合物がグリセロールとビルベートである特許請求の範囲第2項に記載の組成物。

6. 少なくとも一種の糖化合物を更に含んでいゝる特許請求の範囲第1項に記載の組成物。

7. 上記糖化合物がグルコース、フラクトース、及びシュークロースからなる群から選ばれる特許請求の範囲第6項に記載の組成物。

8. 上記糖化合物の合計濃度が約2%と約8%の間である特許請求の範囲第6項に記載の組成物。

9. 上記追加化合物が約0.5%から約5%の濃度のグリセロールである特許請求の範囲第8項に記載の組成物。

10. 上記グリセロールの濃度が約1.0%と約1.5%の間である特許請求の範囲第9項に記載の組成物。

11. 上記追加の化合物が約0.5%～約5%の濃度

のビルベートである特許請求の範囲第8項に記載の組成物。

12. 上記ビルベートの濃度が約1.0%と約1.5%の間である特許請求の範囲第11項に記載の組成物。

13. 上記追加化合物が約0.5%と約5%の間の濃度のグリセロール及び約0.5%と約5%の間の濃度のビルベートである特許請求の範囲第8項に記載の組成物。

14. 上記グリセロールの濃度が約1.0%と約1.5%の間であり、上記ビルベートの濃度が約1.0%と約1.5%の間である特許請求の範囲第13項に記載の組成物。

15. 上記電解質がナトリウム、カリウム、ホスフェート、重炭酸塩、サルフェート、クロライド、カルシウム、及びマグネシウムからなる群から選ばれた特許請求の範囲第1項に記載の組成物。

16. 上記組成物が約1ミリ当量/リットル～約5ミリ当量/リットルの濃度のカリウム、約15ミリ当量/リットル～約30ミリ当量/リットルの濃度のナトリウム、約2%から約8%の濃度のグルコース、及び約0.5%～約5.0

ら選ばれた少なくとも一種の化合物を含んでおり、グリセロール又はビルベートの濃度が約0.5%と約5.0%の間である飲料又は他の流体組成物。

21. 上記組成物がそれに加えられているクエン酸、シトレート、香料、防腐剤、炭酸化合物、ビタミン類、ミネラル類、及び合成甘味料の全て又はこれらの任意のものを有している特許請求の範囲第20項に記載の流体組成物。

22. 上記組成物が次の成分を含んでいる特許請求の範囲第20項に記載の組成物。

成 分	およその濃度
カリウム	1ミリ当量/リットル～5ミリ当量/リットル
ナトリウム	15～30ミリ当量/リットル
グルコース	2%～8%
グリセロール	0.5%～5%
ビルベート	0.5%～5%
水	残り

%の濃度のグリセロールからなる特許請求の範囲第15項に記載の組成物。

17. 上記組成物が更に約0.5%～約5%の濃度のビルベートを含んでいる特許請求の範囲第16項に記載の組成物。

18. カリウムの濃度が約2ミリ当量/リットルであり、ナトリウムの濃度が約26ミリ当量/リットルであり、グルコースの濃度が約4%であり、グリセロールの濃度が約1.0%と約1.5%の間である特許請求の範囲第16項に記載の組成物。

19. 約1.0%から約1.5%の濃度のビルベートを更に含んでいる特許請求の範囲第18項に記載の組成物。

20. (a) 水、

(b) ナトリウム、カリウム、ホスフェート、重炭酸塩、サルフェート、クロライド、カルシウム、及びマグネシウムからなる群から選ばれた1又はそれ以上の電解質、

(c) 少なくとも一種の糖化合物、及び

(d) グリセロールとビルベートからなる群か

23. 上記組成物が更に約2ミリ当量/リットルと約8ミリ当量/リットルの間の濃度のホスフェートを含んでいる特許請求の範囲第22項に記載の組成物。

24. 上記組成物が約50mg/lと約5000mg/lの間の濃度のカフェインを含んでいる特許請求の範囲第22項に記載の組成物。

25. 特許請求の範囲第22項に記載の組成物であって次のおよその濃度を有しているもの。

成 分	およその濃度
カリウム	2ミリ当量/リットル
ナトリウム	26ミリ当量/リットル
グルコース	4%
グリセロール	1%
ビルベート	1%
水	残り

26. 組成物の浸透圧が400ミリオス以上未満である特許請求の範囲第22項に記載の組成物。

27. (a) 水、

(b) 電解質、及び

(c) (i) 人及び動物に無毒であり、

(ii) 胃腸管を通じて容易に吸収される能力を有すること

(iii) 血液容量の減少を防止する能力を有すること、及び

(iv) エネルギー源であること

によって特徴付けられる少なくとも一つの追加的な化合物を含んでおり、上記追加的な化合物が約0.5%～約10%である流体組成物の有効量を処置を必要とする動物又は人に対し投与することからなる身体的な消耗又は環境にさらされることの悪影響を改善する方法。

28. (a) 水、

(b) ナトリウム、カリウム、燐酸塩、重炭酸塩、硫酸塩、クロライド、カルシウム、及びマグネシウムからなる群から選ばれた又はそれ以上の電解質、

(c) 少なくとも一種の糖化合物、及び

(d) グリセロールとビルベートからなる群か

求の範囲第30項に記載の方法。

成 分	およその濃度
カリウム	2ミリ当量／リットル
ナトリウム	28ミリ当量／リットル
グルコース	4%
グリセロール	1%
ビルベート	1%
水	残り

32. 上記動物が馬、犬、ラバ、牛、ラクダ、象、七面鳥、鶏、羊、牛、及び豚からなる群から選ばれた特許請求の範囲第28項に記載の方法。

33. 上記流体組成物が経口的又は静脈内のいずれかで受容動物又は人に投与される特許請求の範囲第28項に記載の方法。

34. 上記流体組成物が身体的な消耗又は環境への暴露の開始15分前に開始して約20分毎に約170～約260mlの投与量で投与され、消耗又は環境への暴露の終りのいずれか遅い方まで続けることか

ら選ばれた少なくとも一種の化合物を含んでおり、グリセロール又はビルベートのいずれかの濃度が約0.5%と約10%の間である流体組成物の有効量を処置を必要とする動物又は人に投与することからなる身体的な消耗又は環境への暴露による悪影響を改善する方法。

29. 上記組成物が次の成分を含んでいる特許請求の範囲第28項に記載の方法。

成 分	およその濃度
カリウム	1ミリ当量／リットル～5ミリ当量／リットル
ナトリウム	15～30ミリ当量／リットル
グルコース	2%～8%
グリセロール	0.5%～5%
水	残り

30. 上記組成物が更に約0.5%と約5%の間の濃度のビルベートを含んでいる特許請求の範囲第29項に記載の方法。

31. 上記組成物が次の成分を含んでいる特許請

求の範囲第28項に記載の方法。

35. 上記処置が身体的な消耗の悪影響を改善する為である特許請求の範囲第28項に記載の方法。

36. 上記処置が熱い又は寒い温度のいずれかに暴露されることによる悪影響を改善する為である特許請求の範囲第28項に記載の方法。

37. (a) 水、

(b) 電解質、及び

(c) (i) 人及び動物に無毒であり、

(ii) 胃腸管を通じて容易に吸収される能力を有すること

(iii) 血液容量の減少を防止する能力を有すること、及び

(iv) エネルギー源であること

によって特徴付けられる少なくとも一つの追加的な化合物を含んでいる流体組成物の有効量を動物に投与することからなる輸送の間の脱水又は熱ストレスから生じる農業動物の体重損失を防止又は減少させる方法。

38. 処置される動物が羊、牛、七面鳥、鶏、及

び豚からなる群から選ばれる特許請求の範囲第37項に記載の方法。

39. 上記流体組成物が経口的又は静脈内のいずれかで受容動物に投与される特許請求の範囲第37項に記載の方法。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は運動等を行ったときに改良された生理的な応答を達成する為の組成物及び方法に関する。

(従来の技術)

人及び他の動物に於いて激しい運動並びに日光及び熱に対する暴露は由々しい生理的な変化を生じ得る。熱の中で運動又は仕事をしているもの又は人は、熱に関連する傷害を生じる危険性を孕んでいる。環境的な熱の病気には熱失神、日射病、脱水症状、及び熱射病が含まれる。熱射病の可能性のある致死的な臨床症状は、マラソン走者、軍隊の隊員、フットボール選手、及び熱い産業環境に於いて記載されてきた。熱射病の流行的な出現

びシー、アール、クリーマン編、マッグローヒル、ニューヨーク)。運動又は仕事をしている人又は動物にとって、特に熱い環境での場合は、代謝的に生産された熱を消失させる能力はほとんどは汗を形成し蒸発させるそのものの能力に依存している(コスティル、ディー、エル、及びケイ、イー、スパークス [1973]「熱的な脱水に続く急速な流体の置き換え」J. Appl. Physiol. 34(3): 299-303; グリーンリーフ、ジェイ、イー、[1979]

「熱射病及び運動」Int. Rev. Physiol. 20: 157-208)。

熱い環境中で運動している間、有効循環容量に於ける重大な不足が起き得る。筋肉的な仕事は環境に関係なく血液を骨格筋の方に大量に向け、それと共に、働いている筋肉へ向かう血漿容量が実質的に失われる。その上、有効循環容量も汗の消失によって減少する(ノッチェル [1980] 上記)。静脈内の容量の不足は蒸発による冷却の為の末梢への加熱された血液の分配を妨げる。このようにして脱水した運動者に於いては、汗の消失が蓄積

は都会地域に於ける熱波の間に記載されてきた(ファーガソン、エム、及びエム、エム、オブライエン [1980]「ニューヨークシティでの熱射病: 25症例の経験」NY State J. Med. 60: 2531-2538)。

「脱水症状」は食欲の減少及び仕事の限られた能力によって特徴付けられる。日射病の徴候は身体の水の5%を失うことで明らかとなり、7%では見当識障害及び幻覚が起きる。身体の水の10%が又はそれ以上が失われることは極めて危険で即座に処置されなければ熱射病そして死につながる。熱射病は高い身体温度(106~110°F)、深い昏睡を伴い、そして多くの場合完全に発汗がなくなり主要な器官の系が働かなくなる。

身体の熱的バランスを三つの因子が決定する。即ち、代謝的熱生産、生物とその環境の間の熱交換、及び発汗による熱の消失である(ノッチェル、ジェイ、ビー、[1980]「熱暴露の臨床的生理学」In Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism、エム、エッチ、マクスウェル及

するに従って中心体温の進行的な増加がある。事実、塩と水が涸渇することは熱に関連した病気の出現に対する重要な病気をかかりやすくする要因である。

運動はグルコース利用に於ける顕著な増加によって特徴付けられる。運動している筋肉はエネルギーに対する需要が非常に増加する。エネルギーに対して必要とされるグルコースの幾らかは、肝臓のグリコーゲン貯蔵からくる。長く運動していると肝臓のグリコーゲンの貯蔵が涸渇し、グルコース生産の速度がグルコースの利用についていくことが出来ず血液のグルコース濃度が落ちる。あからさな低血糖症の発達がマラソンランナーについて記載されている(フェリグ、ビー、エー、チェリフ、エー、ミヤガワ等 [1982]「通常の人に於ける長い運動の間に於ける低血糖症」、N. Engl. J. Med. 306(15): 895-900)。

身体的な消耗に回答する多くの生理学的な応答のうち、顕著なものは体温の増加、呼吸及び脈拍の増加、血液容量の減少、及びエネルギーを製造

する化合物の代謝と関連する生化学的な変化である。

身体的な消耗が続けたときに生じる一つの代謝変化は、一時的なエネルギー源として使用される化合物の種類の変化である。身体的な消耗が存在しないときには脂肪の代謝が体の一時的なエネルギー源である。消耗している間は、容易に入手できるエネルギー源として炭水化物が増加的に使用されるようになる。長期間の運動の間には身体は主要なエネルギー源として炭水化物を使用し続ける。

しかし、もしも運動が特に激しく又は長期間である場合には、容易に入手できる炭水化物の供給は涸渇してきて身体は別のエネルギー源を使用することを強いられる。蛋白質の代謝は炭水化物の涸渇によって生じるエネルギーの空白を満たす。不幸にして蛋白質の代謝は運動している者にとって効率的なエネルギー源ではない。蛋白質の代謝はアミノ酸の利用を生じる。このアミノ酸利用は、血漿中の必須アミノ酸の涸渇を生じ得る。アミノ

酸の消失は多くの面で人又は動物に悪影響を与え得る。アミノ酸の涸渇の悪影響の一つは、激しい運動の間に損傷を受けた組織を修復する身体的能力の減少である。

〔従来の技術〕

激しい消耗による悪影響に対処する試みがなされてきた。例えば、水の消費は体温と血液容量の維持を助ける。しかしこのテクニックはほんの限られた成功しか収めなかった。また、最近、糖と電解質と水とを組み合わせた製品が開発された。この種の製品の例で良く知られているものの一つは、ゲータレード (G E T O R A D E) (登録商標) であって、これは21ミリ当量/リットル (21 meq/l) のナトリウム、2 meq/lのカリウム、及び6%の蔗糖を含有している。ゲータレード組成物は英国特許1,252,781に記載されており、これはブラッドレー等が発行された。他のそのような組成物が知られており、例えば米国特許4,042及び4,322,407に記載されている。

グリセロール (グリセリン) は、安全に摂取で

きることが知られている。水との溶液中でグリセロールは過水症を誘発するのに使用できることが限られた臨床研究によって示唆されている (リーデセル, エム. エル., ディー. ワイ. アレン, ジー. ディー. ビーク, 及びケイ. アルカッタン (1987) 「グリセロール溶液での過水症」 J. Appl. Physiol. 63(6): 2262-2268)。1987年の出版物に記載されたリーデセルのグループの仕事も部分的に他の場所に記載されている。1985年のアブストラクト及び1987年のアブストラクト中にリーデセルと共同研究者等は塩水中の及び23%のグリセロール溶液を摂取することが患者の過水症を生じることを報告している。この二つのアブストラクトは汗の速度が増加したがどうにかに関して対立する結果を示している (リオンス等 (1987) 「グリセロールでの過水症に続く運動の生理学的なコスト」 Temperature Regulation I (35-40), 323頁 (アブストラクト); アレン等 (1985) Environ. Physiol. II (3713-3720) 1046頁 (アブストラクト))。1987年の空軍への報告で、リーデセルは

グリセロールを食べさせられたラットの過水症を報告している (リーデセル (1987) 「熱にさらされたときの脱水に対する制止剤としての経口グリセロール溶液」 Department of the Air Force Report, ADA118746)。1988年に於けるアブストラクトに於いてリーデセル等は再度グリセロール摂取の後の過水症及び減少した尿排出を報告している (メウリ等 (1988) Exercise II (1309-1314) a521頁)。

他の研究者もグリセロール摂取の影響を試験している。モーガン及びグリーンソンは大量のグリセロールを36時間絶食の後に摂取すると運動しているものの能率を有意義に改良しないことを見出した (モーガンら (1988) The Eur. J. Appl. Physiol. 57: 570-576)。事実、対象群の一つに対しては、グリセロール摂取後の運動の長さは水摂取のみの後よりも低かった。この1988年の記事は、大量のグリセロールの摂取が運動の能率を強めないことを発見したグリーンソンとモーガンによる前の研究を確認するものである (グリーンソン等 (1986) The

Eur. J. Appl. Physiol. 55: 645-653)。

ワシントン大学スクールオブメディスンの研究者等もグリセロール摂取の影響を試験した。このワシントン大学のグループは、明らかにグリセロールが再度低血糖症を保護したという理由で、ラットに食べさせられたグリセロールが持久力を改良したことを報告している(ターブランシュ等[1981] J. Appl. Physiol. 50(1): 94-101)。しかし、重要なことには2年後ワシントングループはグリセロールは彼等のプロトコルに従って投与されたときに人の持久力を増加しないことを見出した(ミラー等[1983] スポーツと運動に於ける医薬と化学 15(3): 237-242)。これらの出版されたグリセロールの影響に対する報告は、大量のグリセロールを摂取することは減少した尿の排出量及び過水症を生じ得ることを明らかにした。幾つかの研究は特定の持久力に対するグリセロールの影響に着目しており、これらの研究の各々は大量のグリセロールは人の持久力を増加させないことを見出している。

流体に向かって水が膜を横切って流れるように、水は半透膜を通して移動する。消化器官、血漿、及び細胞の間の水の分配はこれらの場所の間の相対的な浸透圧に依存する。グリセロールの大量摂取は体内で水の貯留を生じること、即ち尿の流れの速度が減少することが確立されているが、この観測のみは熱又は消耗に対する身体の生理的な応答が強められたかどうかに関しては何の情報も生じていない。例えば、腎又は腸に於けるグリセロールの高い濃度は、水が胃腸膜を横切って消化管に移動することを生じ得る。これは身体の消耗及び熱への暴露に対し悪い応答を生じ得る。また血液の血漿中のグリセロールの高濃度は水が細胞を離れ、そして血漿中に入ることを生じ得る。この場合も細胞の脱水を生じ得ることは、人又は動物に悪い影響を与え得る。

短時間に大量のグリセロールが投与された研究は有益な生理的効果を示していない。研究者等は水の貯留を観測したが、人の不快を減少したり持久力を強めたりするどんな効果もいずれも示して

以前の研究の多くは、グリセロールが水貯留を生じる能力に焦点をあてている。しかし、水貯留だけでは強められた持久力又は生理学的な性能とほとんど又は全然相関関係がない。持久力及び運動性能の有利な効果を得る為には水は明らかに身体中に分配されていなければならない。単に尿の排出量を減少することのみは十分ではない。水は発汗のために利用されなければならない、細胞は脱水されることがあってはならず、そして血漿容量は保持されなければならない。これらの生理的な目的が達成されたときのみ持久力と運動性能は強められる。運動と熱に対する生理学的な応答の増強は、身体の効率的な冷却に多くは起因しているものであり得る。

浸透圧は主に身体の膜を横切る水の移動の方向及び速度を決める働きを行う。浸透現象及び浸透圧の一般的な概念は、非常に良く知られた化学的な現象であり、水は半透膜を横切って全体の系を通じて熱力学的活性を均一にするように移動する。従って、最初に最も高い溶質の濃度を有していた

いない。これらの研究はグリセロールの投与と運動又は熱への暴露に対する生理的な突限の応答の間のどんな関係も確立していない。また、どの研究も水又は塩水以外の化合物との溶液中のグリセロール又は関連化合物の生理的な影響を試験していない。

(発明が解決しようとする課題)

このように過去のグリセロール研究の焦点は主としてランダムに一般化された水貯留を達成することに向けられていた。これに対し本発明に導いた研究は体内の適当な水分配を達成することに集中している。これは新規な身体的な消耗及び熱への暴露に対する生理学的な応答を非常に強める新規な組成物の処方につながる。

ゲータレードは身体の消耗から生じるマイナスの影響の幾つかを軽減する助けをするが、長距離の走者及び他の長い期間の激しい運動を耐えなければならない競技者はそれでも減少した血液容量とエネルギーを提供する炭水化物の消失に悩んでいる。

ここに記載された発明は流体の非存在下に観測されるよりも、そしてゲーターレードよりもずっと高い水準で驚くほどそして有利に血液容量を保つ新規な流体組成物である。新規な製品はエネルギー源を提供する追加的な利点を有している。更にこの製品の使用者は、新規な流体組成物が使用されたとき、運動の知覚される困難性がより低い水準であることを報告している。

〔課題を解決する手段〕

本発明は身体的な消耗及び熱暴露から生じ得る悪い生理的な影響を改善する新規な組成物及び方法に関するものである。本発明は人及び他の動物で使用する事が出来る。ここに記載されるのは

- (a) 水、
- (b) 電解質化合物、
- (c) 糖、及び
- (d) (i) 人及び動物に無毒であり、
- (ii) 胃腸管を通じて容易に吸収される能力を有すること
- (iii) 血液容量の減少を防止する能力を有

のトライアルは番号で示してある。一つの標準誤差は各平均でセットオフされている。この数字はレーサーズ エッジ (RACER'S EDGE) (登録商標) が与えられたグループのみ彼等の血液容量を保持することが出来たことを示している (運動開始前15分 (200ml)、15分、45分、及びその後30分毎)。

第2図はレーサーズ エッジ (RACER'S EDGE) (登録商標) を受けている群の脈拍数が運動の間他の二つのトライアルよりもより低い値に保たれたことを示している。トライアルは第1図に示したものとおなじである。一つの標準エラーは各平均に於いてセットオフされる。

第3図はレーサーズ エッジ (RACER'S EDGE) (登録商標) の投与に関連して心臓血液排出量の高い水準が達成されたことを示している。

第4図は第1図に示された三つのトライアルによって直腸温度38℃に達するのに要した時間、並びに運動前 per os (NPO) で何も受けていない追加的

すること、及び

(iv) エネルギー源であること

によって特徴付けられる追加的な化合物を含んでおり、追加的な化合物の濃度が約0.5%から約10%である新規な流体組成物である。

上記追加化合物の一つの例はグリセロールである。組成物はまたビルベートを含有することが出来る。これは働いている筋肉に対する利用できるエネルギーを強める。ビルベートの存在は運動性能を改良し、エネルギー源としての蛋白質の有害な分解を防止するのを助ける。本発明にはまた身体的な消耗、熱への暴露、寒冷への暴露、及び血液消失から生じ得る悪い影響を改善するための新規な流体組成物の使用を含む独特な方法が記載されている。

本発明は次の図面を参照してより良く理解できる。

第1図は自転車エルゴメーター上の酸素消費の最大速度の75~80%で運動している人の三つのトライアルの血液容量の変化を示している。これら

な群によって直腸温度38℃に達するに要した時間を示している。

第5図は第3図と同じ四つのトライアルの発汗平均速度を示している。

第6図は運動時間の間数として呼吸率 (呼吸商) ($(CO_2)/(O_2)$) を示している。呼吸率は代謝エネルギー源が利用された印である。

第7図は運動の間に観測者によって記録された運動の知覚される困難性 (無作為評価ユニット) を示している。

本明細書に記載される発明は、人を含めた動物中で身体の運動及び環境への暴露に应答する生理学的な応答を改良することが示されている新規な組成物である。特定のには本発明は成分の一つとしてグリセロール又はグリセロールのエステル、又は動物に対し無毒であるグリセロールの他の類似体又は誘導体を含有している流体を含んでおり、これは胃腸管を通して容易に吸収出来、血漿に分配され、そして細胞外流体に分配されるが脳中には運搬されないか又は運搬されるとしても少ない。

以後使用するグリセロールという用語は、グリセロール自身及び任意のエステル類似体又は誘導体であって、ここに記載される組成物中でグリセロールと同じ機能を有するものである。グリセロールの変わり又はグリセロールに加えて組成物はビルベートを含有し得る。前記の特徴を満たす他の化合物は、標準の医薬又は薬学引用の本に見出し得る。

運動又は環境への暴露の間の新規な流体の身体に対する置くべき、そして有益な生理学的効果には血液容量の保持及び心臓血液搏出量の保持、容易に入手可能なエネルギー源、改良された皮膚血液流、過温症の予防又は開始の遅れ、胃腸壁を通過する電解質の移動速度の増加、蛋白質の分解の減少及び関連する必須アミノ酸の代謝の減少、及び激しい運動の後の身体の組織の修復に必要とされる時間の減少が含まれる。

本発明の流体が投与されたとき、運動又は環境への暴露に対する身体の生理的な応答は、流体を身体が受けなとき、水のみを受けるときまたは

るが主として水である。水の他にこの組成物はグルコース(4%)、カリウム(2ミリ当量/リットル)、ナトリウム(28ミリ当量/リットル)、ホスフェート(4ミリ当量/リットル)、及びグリセロール(3%)を含んでいる。

レーサーズ エッジの一つの重要な利点は運動前の容量と近い水準に於いて身体が血液容量を保持することが出来るようにすることである。ゲータレード又は水が運動している人に与えられたときでさえかなりの血液容量の減少が認められる。血液容量比較が第1図に示されている。第2図は新規な流体組成物が心搏度数の増加を水又はゲータレードのいずれかをうけている人に認められる水準にまで防止する能力を説明している。

新規な流体組成物が投与されたとき心臓血液搏出量は長い消耗の期間にわたってさえも高い水準に有利に保持される。第3図はこの効果を説明している。運動の間の体温の増加は新規な流体組成物が与えられたときに、流体が投与されないとき又は水又は伝統的なゲータレードが投与されたときよりもずっとゆっくりと生じる。第4図は平均的にレーサーズ エッジが使用されたときはゲータレードが使用されたときよりも38℃の直腸温度に達するために30%よりもより長い時間の増加があることを示している。レーサーズ エッジが投与されたときは38℃の体温に到達することなしに酸素消費最大速度の75~80%に於いて1時間よりもずっと長く運動することが可能である。また、発汗速度の顕著な減少は本発明の新規な流体組成物が与えられた個人に対して認められている。この発汗速度の減少は第5図に示されている。発汗速度の減少は身体がより効率的に冷却されていることを示唆するものであるから重大なことである。これは改良された末梢の循環及び皮膚表面に近い血液の移動を生じる血液容量の増加に帰するものであり得る。この表面の循環は身体の熱の効率的な消散に於いて非常に重要である。

水に加えて電解質及び糖類を含有しているゲータレード(登録商標)などの流体をうけるときの応答に比較して非常に強められる。従って本明細書に記載される新規な組成物は身体の消耗又は環境への暴露の悪影響を改善するのに使用することが出来る。本明細書で身体の消耗又は環境への暴露の悪影響を改善するという用語は、次のうちの1又はそれ以上を達成することを指す。血漿容量減少の防止、呼吸率の増加、直腸温度の増加速度の減少、脈拍数の減少、又は心臓血液搏出量の増加が、持久力の強化又は運動性能の強化のいずれか、身体の任務の知覚される困難性の低下、又は熱への暴露に対抗すること、又は寒冷への慢性的な暴露に対抗する能力の強化と組合わさったものである。本明細書に記載された新規な流体組成物レーサーズ エッジ(RACER'S EDGE(登録商標))の多くの利点は第1~7図に明瞭に示されている。レーサーズ エッジ(RACER'S EDGE)(登録商標)は以下に議論する結果を達成するために運動する者に投与されるものである。

きよりもずっとゆっくりと生じる。第4図は平均的にレーサーズ エッジが使用されたときはゲータレードが使用されたときよりも38℃の直腸温度に達するために30%よりもより長い時間の増加があることを示している。レーサーズ エッジが投与されたときは38℃の体温に到達することなしに酸素消費最大速度の75~80%に於いて1時間よりもずっと長く運動することが可能である。また、発汗速度の顕著な減少は本発明の新規な流体組成物が与えられた個人に対して認められている。この発汗速度の減少は第5図に示されている。発汗速度の減少は身体がより効率的に冷却されていることを示唆するものであるから重大なことである。これは改良された末梢の循環及び皮膚表面に近い血液の移動を生じる血液容量の増加に帰するものであり得る。この表面の循環は身体の熱の効率的な消散に於いて非常に重要である。

更にレーサーズ エッジを使用することは脂質又は蛋白質の代謝に由来するエネルギーと対抗して炭水化物から由来するエネルギーの割合を増加

することを生じることが証拠によって示唆されている。この予期されず有利な結果は時間の関数として呼吸率（呼吸商）を示している第6図から知ることが出来る。呼吸率は酸素入力に対する二酸化炭素出力の比率として定義されるが、運動している人又は動物のエネルギー源として代謝された化合物の種類を示すものである。炭水化物の代謝に対しては呼吸率は1.0である。脂質又は蛋白質の代謝に対しては呼吸率は1.0未満である。脂質が主要なエネルギー源であるときは呼吸率はおおよそ0.8である。呼吸率0.8は細胞が脂質を半分、炭水化物を半分燃やしているときに予想される。このようにレーサーズ エッジに対する第6図に示される高い呼吸率は、これらの個人がそのエネルギー源としてより高い割合の炭水化物を利用していることを示している。炭水化物の高い使用は重要な生理的な利点を有し、特に激しい運動が長期間持続されたときにそうである。例えば、炭水化物の代謝は即時のエネルギーのより速いそしてより効率的なエネルギー源であるので脂肪の代謝より

りも好ましい。更に炭水化物は蛋白質の代謝は必須アミノ酸の消耗を生じ得るので蛋白質よりもエネルギー源として好ましい。アミノ酸の消耗は運動の過程で損傷を受けた筋肉を修復する身体的能力の減少を含めた悪い生理的な影響を有し得る。

細胞に入手可能なエネルギー源を更に強めるために新規な組成物にビルベートを加えることが出来る。またビルベートを投与することによってエネルギー源として細胞に使用するための比較的安定したビルベート濃度を保持することが可能である。頻繁な間隔で与えられた少量のビルベートの添加は、明らかにビルベートがアセチルCoAがクレブスサイクルに入ることを強めるので運動性能及び持久力を改良する。クレブスサイクルは良く知られているが非常に複雑な生化学的な経路であって働く筋肉にエネルギー源を供給する。クレブスサイクルの詳細な記載は、ほとんどの生化学教科書、例えばレーニンガー（レーニンガー、エー・ジェイ、Biochemistry: The Molecular Basis of Cell Structure and Function, 第2編、ワー

ス パブリッシャーズ インク、：ニューヨーク、444-449、1975）に見出すことが出来る。

ビルベートは通常グルコースから形成されるが激しい運動の間ビルベートは細胞の要求に追いつくに十分速く形成されないことがあり得る。従って、ビルベートの濃度は顕著に落ちる。この利用可能なビルベートの消失は細胞からそれらの一時的な炭水化物エネルギー源を奪うのみならずエネルギー源としての脂質の代謝も阻害する。脂質はクレブスサイクルにアセチルCoAとして入る。長鎖脂肪酸の分解物の結果として形成されるアセチルCoAはビルベートが存在しないならば明らかにクレブスサイクルに適正に入らない。アセチルCoAがクレブスサイクルで代謝されないときは準備の出来たエネルギー源としては作用しないアセト酢酸に転換される。従って、ビルベートが供給が不足したときは細胞はそれらの主要な炭水化物源が奪われ、そして脂質も効率的に代謝することが出来ない。このように細胞はエネルギーを導き出すのにアミノ酸代謝に依存することを余儀なくさ

れる。ビルベートの濃度が激しい運動の間で落ちるとすれば燃料はクレブスサイクルに入らず、そして結果として細胞は餓死する。本明細書に記載した新規な組成物を投与することによって血液のビルベートは適正なエネルギー供給を確保するのに十分な水準で安定化される。

新規な流体組成物の有効性を更に示すものとして重要なものが第7図に説明されている。この図はレーサーズ エッジが投与された人のうち、長期間の運動での知覚される困難性のかなりの低下をこの図は示している。全ての人は当然運動が長期間維持されると運動の困難性の増加を知覚するが、レーサーズ エッジが与えられた人は運動の知覚された困難性のかなり減少した増加率を示す。水を摂取したトライアルは運動開始90分以内に通常の知覚された困難性を示すが、一方ゲータレードを受けたトライアルは運動150分後に同じ水準の知覚された困難性に達した。レーサーズ エッジを受けたトライアルは180分後にこの水準に達した。レーサーズ エッジを受けた人によって知覚

されたより低い困難性は強められた身体の性能に導かれ、特にマラソンなどの長期の運動が関与したときはそうである。

本発明の新規な流体組成物は運動をしている任意の動物又は高温条件にさらされた任意の動物の生理応答を改良するのに使用できる。例えば、人、犬、ラバ、牛、ラクダ、象、羊、牛、及び豚は本明細書に記載した新規な流体組成物の投与から恩恵を受けることの出来る動物の幾つかである。本発明の流体はまた冷たい温度に慢性的にさらされることから生じることが知られている脱水を軽減又は防止するのに使用することも出来る。

本発明の流体は経口的、静脈内又は上記流体を動物の組織に運ぶことの出来る任意の他の手段によって動物に投与できる。

次のものは本発明を実施するために最良の形態を含めた物質、方法及び手順を説明する。これらの実施例は例示的なものであって限定的に解釈されるべきでない。濃度が%で表現されている場合は、これらの%は重量比を指す。

当量/リットルのナトリウムを含有し得る。好ましくは組成物は約2ミリ当量/リットルのカリウム及び約26ミリ当量/リットルのナトリウムを含有し得る。また組成物は約2ミリ当量/リットル～約8ミリ当量/リットルで変化する濃度でホスフェートを含有し得る。特にホスフェート濃度は約4ミリ当量/リットルであり得る。

新規な流体はまたクエン酸、シトレート、防腐剤、香味剤、合成甘味料、ビタミン類、ミネラル類、及びこの種の飲料に適当な他の化合物を含有し得る。新規な流体はまた炭酸化できる。

実施例 2

細胞に対する容易に利用できるエネルギー源を与える為に、本発明の組成物はビルベートを含有できる。十分なビルベート濃度がクレブスサイクルに炭水化物及び脂質を適正に入れるのに必要であることが分った。激しい運動の間、細胞に利用できるビルベートの濃度は顕著に減少し得る。ビルベートを摂取することによって十分な血漿濃度を維持することが可能であるので、細胞はビルベ

(実施例)

実施例 1

身体的な運動をさせられようとしている、又はさせられている、最近させられた人又は他の動物で使用するために、水、糖源、電解質及びグリセロールを含んだ新規な流体組成物を経口的に投与できる。

主として水である組成物は、約0.5～約5%のグリセロールを含有できる。好ましくは組成物は約1%～約1.5%のグリセロールを含有し得る。組成物の糖は蔗糖、グルコース又は他の適当な糖化合物である。特に組成物は約2%から約8%のグルコース濃度を有し得る。好ましくはグルコース濃度は約4%である。

組成物の電解質は、例えばナトリウム、カリウム、ホスフェート、重炭酸塩、サルフェート、クロライド、カルシウム、及びマグネシウムからなる群から選ぶことが出来る。例えば流体は約1ミリ当量/リットル～約5ミリ当量/リットルのカルシウム、及び約15ミリ当量/リットル～約30ミリ

ートをエネルギー源として利用することが出来、そして脂質は効果的に代謝され得る。

溶液の浸透圧が400ミリオスモルを越えないように、約1%のグリセロールと、約1%のビルベートが両方とも適当なグルコース電解質溶液に加えられたときに運動性能及び持久力は強められた。グルコース、電解質、グリセロール及びビルベートを含有している組成物によって達成された増強された水準の増強はグルコース-電解質溶液のみの効果、グルコース-電解質溶液+グリセロールの効果、又はグルコース-電解質溶液+ビルベートの効果を越えるものである。最良の性能は、溶液が300と350ミリオスモルの間に保たれたときに達成される。

実施例 3

本発明の組成物は静脈内使用に指定できる。静脈内使用は人及び他の動物に於ける用途を有し得る。人の場合には静脈内使用は、例えば過剰消耗及び/又は日光や熱への過剰露出、又は出血及び血液の消失の結果気絶したりそれ以外に気を失う

ようになった人に対し必要となり得る。

静脈内使用に対しては、香味剤化合物は存在しない。また中性のpHが必要であり、従って塩水溶液のpHをかなり変えてしまうに十分な濃度の酸性化合物は存在しない。

本発明の組成物はまた一時的な血液代替物として使用することも出来る。例えば、昏睡の場合に多量の血液を失った場合、この流体を血液容量を補充するのに与えることが出来る。また、心臓の手術、又は心臓-肺機械が使用される他の外科的手順の間に、新規組成物は心臓-肺機械を出来るように用意する為に使用することが出来、それによって患者が血漿容量を維持し、手術の生理学的昏睡を軽減するのを助ける為に、エネルギーを与える。また血管の容量を維持することによって、手術後の急性の腎臓疾患の併発症を最小にすることが出来る。

実施例 4

実施例 1 に記載したのと類似の流体組成物を、レースや農作業の激しい運動をさせられた動物に

た、熱ストレスにさらされる農業動物の体重及び健康を維持するのを助ける為に使用する為にも使用することが出来る。熱ストレスは例えば広い牧場、動物園、及び動物の輸送中に起り得る。流体は前に記載した任意の方法で投与できる。径口的に投与されるならば、流体は動物に魅力的なものとする為に適当な香料と組合せることが出来る。

実施例 7

本明細書に記載された新規な流体組成物は、宇宙飛行士に認められた問題である容量不足（ボリューム デプレッション）の影響を緩和するのにも使用することが出来る。

実施例 8

飲料中にグリセロールを使用することも暑焼け及び極端な寒冷のために組織の損傷を減少する場合に寒冷な環境区域中で使用され得る。そのようなグリセロール飲料はグリセロールの組織への分配を可能とし、特に四肢、指及びつま先への分配を可能とし、これらは組織中の結晶化及び減少した血流によってもっとも影響を受けるところであ

投与することが出来る。流体の正確な組成及びその成分の濃度はどのような種類の動物が処置を受けているかに依存し得る。この文獻を、生物学及び医学の専門知識と組合せて、開業医は、特定の動物に対する必要性を満たす為に流体組成物を調節することができる。

新規な流体の投与は、経口、静脈内、又は受ける動物の組織に流体を分配することの出来る他の手段によって行なうことが出来る。流体が径口的に分配されるならば、そのような組成物は動物に流体を魅力的なものとするために香料を含有してもよい。例えば馬に対しては、流体はからす麦抽出物で味を付けることが出来る。

実施例 5

本明細書に記載された新規な流体組成物の有益な効果を強める為に、カフェインを加えることが出来る。カフェインの濃度は約50mg/l～5000mg/lの範囲であり得る。

実施例 6

本明細書に記載された新規な流体組成物は、ま

る。グリセロールは摂取10分後に身体中に分配されることが分かった。従って極端な寒冷からの急速な保護を提供するのに使用できる。これは、例えば冷たい気候中でプレイしなければならない、しかし手袋や他の保護カバーを使用することが出来ないか使用しないフットボールプレイヤーに特に有用であり得る。

また脱水は冷たい温度に長い間さらされたことに伴う重大な問題であることが確立されている。本発明の組成物は適正な水の分配及び血漿容量の恒常を防止するのに使用することが出来るので寒冷な温度にさらされることによって生じた脱水の影響を改善するのに使用することが出来る。従って、新規な組成物は、冷たい気候に於けるスキーヤー又は軍隊の人員によって使用すると有利であり得る。

実施例 9

本明細書に記載した新規組成物の最適な投与率は、流体を受けている人の生理学的な特徴、身体の消耗又は暴露の性質及び環境条件に依存し得る。

しかし標準適用率は運動の15分前に開始するか暴露の15分前に開始して、およそ15～20分毎に170～280mlの流体を適用する。かなりの発汗が起きているならば熱い環境又は身体の消耗に於いて予測されることであるが、この流体の摂取は摂取された容量が発汗によって失われた流体の量とほぼ同じになるように調節されるべきである。流体が冷たい温度に長時間さらされることに伴って起きる脱水を軽減するために摂取されるときは、摂取される流体の量は熱い気候に於いて望まれる効果を達成するのに必要な量よりも少ないものであり得る。

組成物の成分比率も変化する環境又は生理的な条件について調節され得る。例えば、冷たい天候に於いて組成物はより高濃度のグリセロールを含有することが出来、減少された濃度の電解質を含有し得る。また、より低いカロリーの飲料を望む人に対しては、糖はアスパルタムなどの人工甘味料で置き換えられ得る。高い血圧を心配している人に対しては、飲料は減少されたナトリウム濃度

を含有し得る。

実施例 10

本発明の組成物はまた販売又は輸送のために脱水した粉末又は濃縮物として製造することも出来る。このようにして処方されたときは製品は水を加えることによって戻し得る。脱水された粉末又は濃縮形のそのような製品の製造は当業者に良く知られている。例えば、米国特許4,042,684及び4,322,407を参照。

4. 図面の簡単な説明

第1図は自転車エルゴメーター上の酸素消費の最大速度の75～80%で運動している人の三つのトライアルの血液容量の変化を示しているグラフである。

第2図はレーサーズ エッジ (RACER'S EDGE) (登録商標) を受けている群の脈拍数が運動の間他の二つのトライアルよりもより低い値に保たれたことを示しているグラフである。

第3図はレーサーズ エッジ (RACER'S EDGE) (登録商標) の投与に関連して心臓血

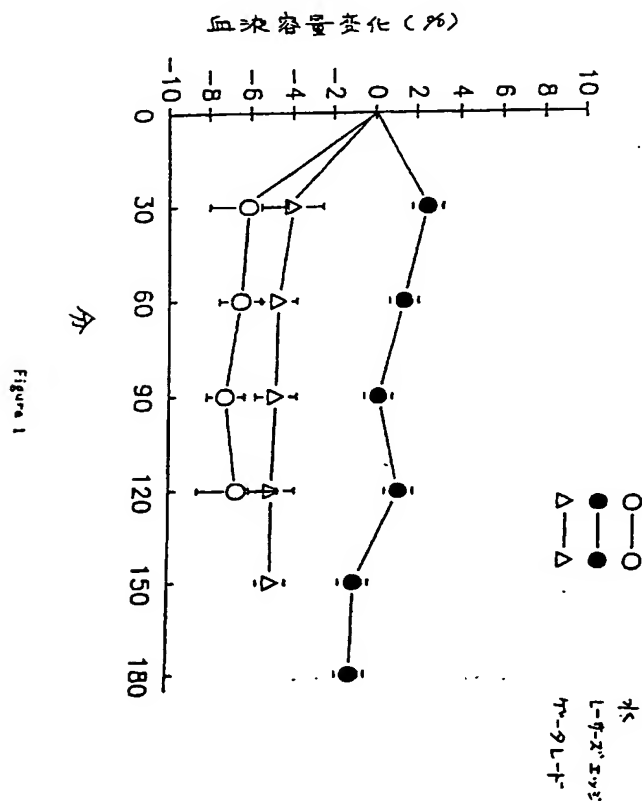
液搏出量の高い水準が達成されたことを示しているグラフである。

第4図は第1図に示された三つのトライアルによって直腸温度38℃に達するのに要した時間、並びに運動前 per os(NPO)で何も受けていない追加的な群によって直腸温度38℃に達するのに要した時間を示しているグラフである。

第5図は第3図と同じ四つのトライアルの発汗平均速度を示しているグラフである。

第6図は運動時間の関数として呼吸率(呼吸商)((CO₂)/(O₂))を示しているグラフである。

第7図は運動の間に観測者によって記録された運動の知覚される困難性(無作為評価ユニット)を示しているグラフである。



出願人 ユニバーシティ オブ フロリダ

代理人 井理士 佐々井弥太郎

(外1名)

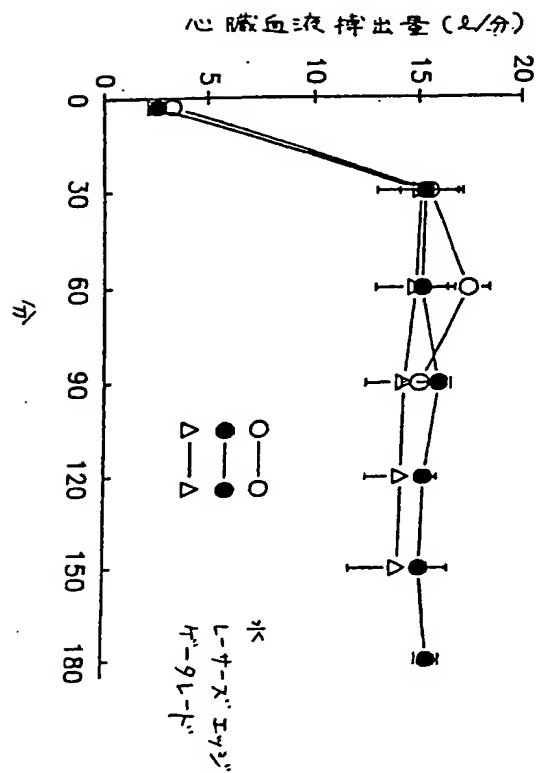


Figure 3

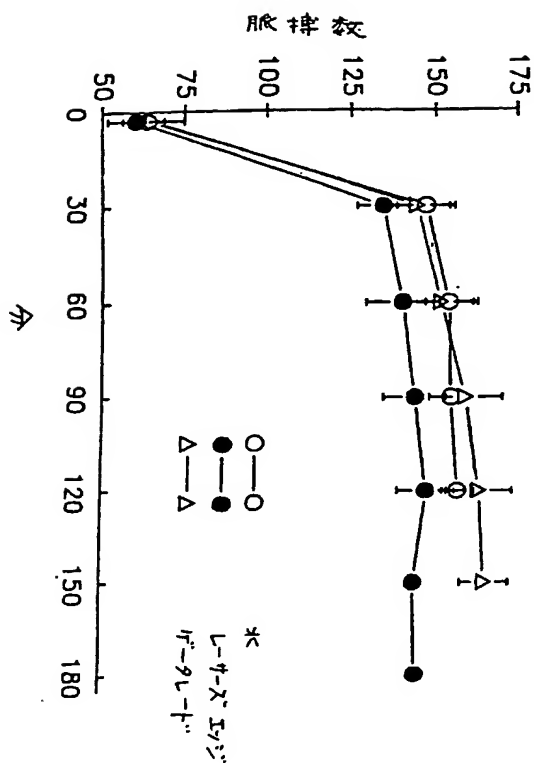


Figure 2

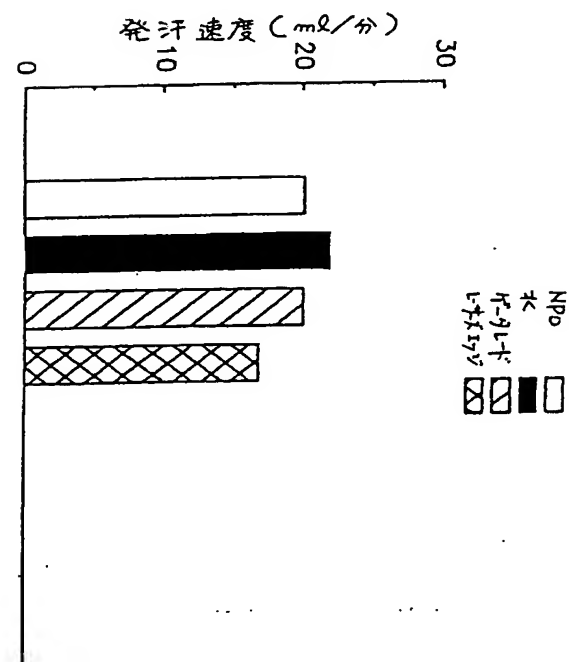


Figure 5

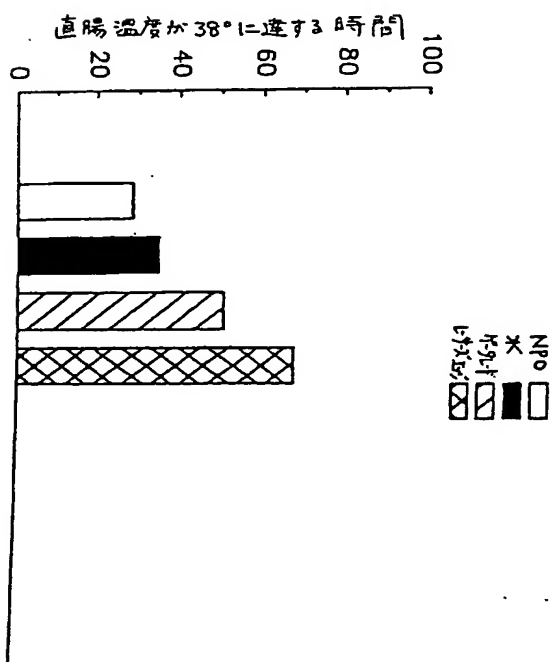


Figure 4

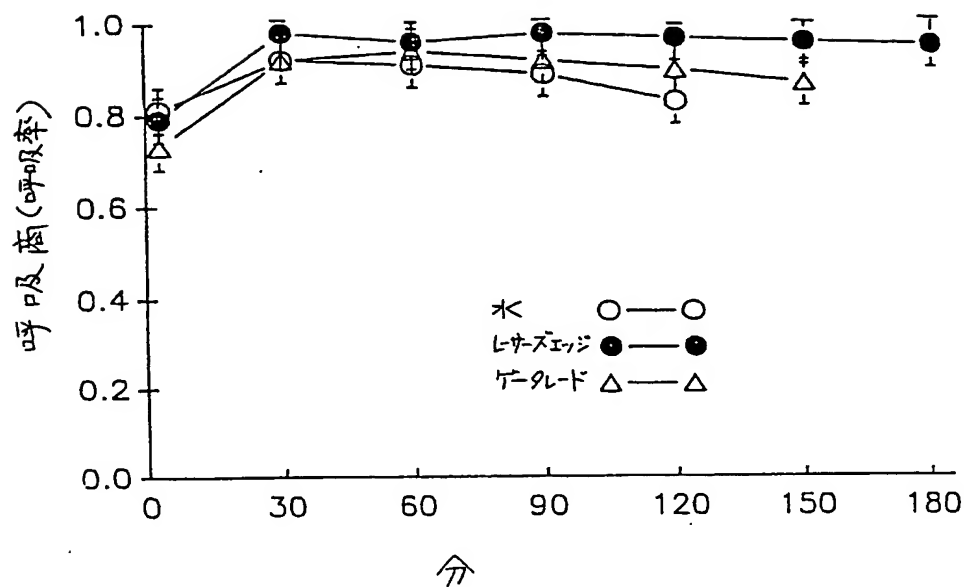


Figure 6

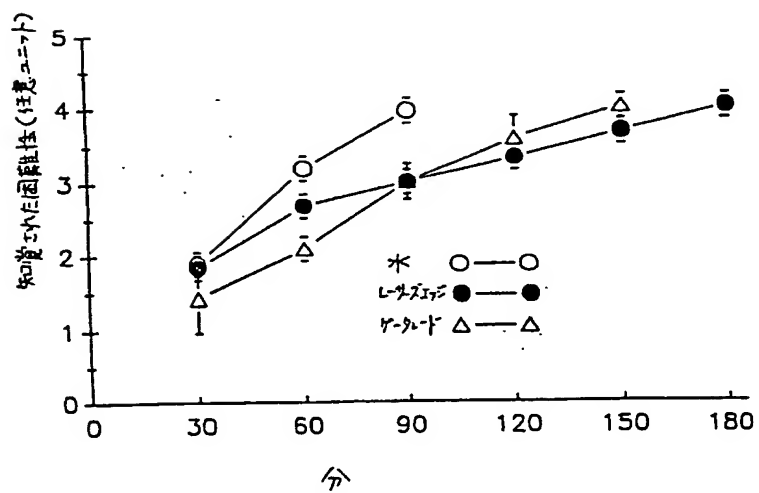


Figure 7

第1頁の続き

⑤Int. Cl. 5

A 23 L 2/00
A 61 K 31/70
33/00

識別記号

ADD

庁内整理番号

F 6926-4B
7431-4C
7431-4C

優先権主張 ②1989年7月17日③米国(US)④378,582

⑦発明者 ロバート ケイド アメリカ合衆国 32607 フロリダ州 ゲインズビル 58
番 ストリート エヌ. ダブリュ. 529